综述

子宫壁的力学特性及调节机制

郭培奋[1],刘　芳[2],王彩霞[1]
武警广东省总队医院[1]妇产科,[2]内三科,广东 广州 510507

摘要:目的 子宫壁的力学特征包括子宫收缩与子宫壁抗张两个方面。子宫收缩导致子宫肌纤维形态、细胞外基质成分(ECM)以及子宫壁厚度的变化,难产或子宫瘢痕存在时,可能导致子宫壁破裂。研究表明,分娩史、难产史、剖宫产史均使子宫壁抗拉强度、刚度、应力松驰与蠕变等力学特征发生变化,其机制涉及子宫肌纤维与胶原纤维空间排列的变化、ECM中弹性成分与黏性分子(硫酸糖氨多糖等)量的改变,以及多种细胞膜离子通道的参与。
关键词:子宫壁;力学特性;应力松驰

子宫在妊娠期间拉伸以适应胎儿的增大,并维持静息状态直至妊娠足月或临产。子宫壁结构的异常(如手术瘢痕、发育异常),或收缩失调节(如高张不协调性收缩),可能导致妊娠期或产时子宫壁破裂。因而,研究子宫壁的力学特征与调节机制,预测瘢痕子宫妊娠期间及产时的破裂风险,对于临床有重要价值。子宫壁的力学特性包括子宫肌的收缩与子宫壁的抗张2个方面,这两方面相互影响,如子宫收缩后局部明显增厚,其刚度(硬度)增加[1];收缩过程中,子宫外肌层顺应性更强。本文拟对这方面进行综述。

1 生物材料的力学指标

向相反方向牵拉子宫壁试样,直至不能回复到原来的形态。随着牵拉载荷的增大,组织块发生弹性变形(外力撤销后可以恢复原来形状)和塑性变形(外力撤销后,不能恢复原来形状)的两种变形,甚至组织部分或完全断裂。此过程中,涉及以下几个力学概念。(1)强度:指试样破坏前承受的拉力,计算方法是用载荷(F)除以初始横截面积(A);(2)应力(σ):是均匀作用在横截面积A上的力F与A的比值,计算方法与强度相同,单位是帕斯卡(Pa);(3)应变(ε):是样品的变形量△L与初始长度L_0的比值,物理意义是样品受外力作用后产生变形的能力;拉伸矩状试样时,应变包括纵向线应变与横向线应变。拉伸试验中,还常用“伸长比(=(L_0+△L)/L_0)”计量拉伸变形[2]。

反应生物组织的力学指标有:(1)屈服强度,材料失去抵抗变形的能力,称为屈服;载荷超过弹性变形极限[2]后,试样进入屈服阶段,此时除弹性变形外,还发生塑性变形。屈服阶段的最小、最大应力分别称为下屈服点和上屈服点;下屈服点又称为起始点,数值较为稳定,常以它作为材料抗力的指标,称为屈服强度或屈服点(YP);(2)抗拉强度,经过屈服阶段后,组织继续被拉伸,其横截面逐渐缩小直至断裂,记作断裂点(BP),常用BP代表抗拉强度;但有些材料发生破裂时,其负荷并非最大;(3)刚度,具有足够的刚度是物体保持一定形状的必要条件,应力与应变的比值越大,材料的刚度越高[3]。

生物组织具有粘弹性。短时间内发生应变,并保持应变程度不变(如伸长),应力随时间减小的现象称为应力松弛,应力松弛反应材料的静态粘弹性。保持应力不变,应变随时间增大的现象称为蠕变,反映组织的尺寸稳定性和长期负载能力。刚度、伸长比及上述指标等,可以用来衡量子宫组织在收缩、拉伸等过程中生物力学特性。

2 子宫壁的力学特性

2.1 孕期及产时子宫壁长度与厚度的变化

对应于试样的纵向线应变与横向线应变,子宫壁的长度与厚度的变化,可直观地理解子宫壁的力学特性的变化。人子宫肌层非孕时厚约8 mm,孕期子宫平滑肌细胞增殖与肥大,使得子宫壁稍增厚。我国妇产科第八版教材描述,中孕期子宫厚度为20~25 mm[4-5],较国外报道更为可信。Durnwald等[5]还发现,晚孕期开始时,子宫壁厚度开始减少,减少最明显的部位是宫底与子宫下段,大约减少1/3。这两个部位厚度的减少,可能与宫底肌瘤剔除、宫角妊娠术后再孕期间,该部位易发生自发破裂有关。

分娩发动后,子宫下段拉长、变薄的同时,宫体平滑肌缩复、增厚,在子宫前壁与子宫下段交界处,厚度变化最明显,甚至可达3 mm以上,表现为生理性子宫缩复环。判断缩复环的位置及子宫壁各部位厚度,可能有助于了解子宫下段的抗拉强度[6]。

Buhimschi等[4]用超声监测产时子宫各部位厚度。发现子宫体肌层厚度,宫口>4 cm时,较临产前薄,如前

收稿日期:2015-12-23
基金项目:广东省医学科学基金(A2011457)
作者简介:郭培奋,博士,主治医师,E-mail: guopeifen@aliyun.com

壁中部(5.8±0.3 mm *vs* 8.8±0.5 mm);$S_{头}^{+3}$时,子宫前壁与宫底肌层厚度分别为13.0±0.6 mm与10.6±1.6 mm;提示子宫底与体壁厚度的增加,与子宫底与体部收缩力量的增加相一致。拉伸矩状试件时,纵向线应变为正值,横向线应变为负值;而子宫壁的不同部位,被拉长的同时厚度亦可能增加,即横向应变亦为正值,提示子宫壁平滑肌具有特殊的力学特性。

剖宫产术后再孕期间,人们常通过超声测量子宫下段厚度与结构,以评估子宫下段能否耐受继续妊娠或试产产生的拉伸载荷。这方面的研究相当多,但结果并不一致[4,6]。无剖宫产史者,孕周与下段厚度负相关,子宫下段厚度明显厚薄于有剖宫产史者(5.9±2.0 mm *vs* 4.6±2.0 mm)[8],这些与我国学者的发现一致[5]。产次、剖宫产次数与下段厚度无相关;只有孕周及剖宫产史与LUS厚度相关:每增加1周,LUS厚度减少0.13 mm[7]。临产与否不影响LUS的厚度:膀胱反折以上(临产前4.7±0.5 mm *vs* 产时4.7±0.4 mm);膀胱反折以下(临产前5.1±0.7 mm *vs* 产时4.3±0.2 mm)[9]。

2.2 子宫壁力学特性变化

产程中子宫收缩会改变子宫壁的力学特征。获得经历分娩与无分娩史的兔子宫壁组织,进行拉伸实验,组织刚度分别为0.95 MPa与0.65 Mpa;最大伸长比分别为1.1和1.2。分娩组子宫应变<9%、未分娩组应变<16%时,应力应变呈良好的指数关系。说明经历分娩的子宫组织变形能力变差[9]。分娩后,部分子宫平滑肌仍保持增生肥大;因而随着产次增加,子宫壁厚度亦增加[11];进而子宫壁刚度增加,变形能力减少。保持兔子宫试样应变不变,应力随时间逐渐减小(应力松驰)的速度与程度,分娩组均更慢、更小;反之(蠕变)亦如此。根据该实验结果,可以理解为,当胎儿大小与羊水量等影响子宫容量因素相当时,经产妇的子宫壁,能够在同等时间内产生更强的耐力或维持相当耐力的时间更久;对应于胎心监测,可能表现为宫缩平台期与退行期,经产妇维持同等子宫压力的时间更久,或同样应变程度时,宫缩压力(应力)更大。因而,除了经产妇软产道阻力减小的因素以外,子宫壁力学特征的变化,也使得经产妇的产程更短。临床实践表明,经历多次自然分娩的人子宫,并不易于发生破裂,尽管文献称子宫破裂者多为经产妇,但这些经产妇中80%以上有剖宫产术史[12]。但在病理状态下,如难产,或子宫壁强直收缩时,子宫肌的力学特征将发生明显变化。

难产时子宫下段肌层组织伸长比降低,可能与肌肉内部结构改变有关,如胶原纤维排列变化[11]。类似于其他肌性组织,子宫肌组织力学特性还包括各向异性、非线性弹性与不均一性,拉伸与压缩的不对称性[12]。剖宫产子宫切口分别位于返折腹膜上或下2 cm时,取材全厚子宫壁,反复拉伸模拟子宫收缩;发现下段肌层的刚度、YP与BP等指标无明显差异[8],提示膀胱附着上下2 cm区域力学特征相对稳定。

3 子宫壁的力学特性改变的部分机制

子宫壁由交错排列的平滑肌细胞(SMC,约70%)、纤维细胞及胞外基质(ECM,约30%)构成,以及力学分子结构与排列方式,均会影响其力学特性[13]。

3.1 子宫肌纤维与胶原纤维空间排列的影响

子宫肌纤维排列方向与分布上的差异,调节了子宫壁的力学特性。子宫肌层分内外两层,纵向走行的外肌层厚约1 mm,内肌层束状环形排列,内外肌层中间有一个0.5~1.0 mm厚的过渡带,交叉排列在血管周围,不仅可以压迫血管控制子宫出血,还能增加子宫壁抗拉强度等力学特性[14]。

因为难产而行剖宫产术中,组1切口位于返折腹膜下2 cm,组2切口位于返折腹膜上2 cm,对切口上下缘分别取材。尽管组间力学特性无明显差异;但子宫切口下缘胶原含量高于上缘,而反应胶原交联程度的吡啶酚,在切口下侧显著低于上侧[9]。这提示,胶原纤维的分布与三维排列,比胶原含量与交联程度,对于维持子宫下段完整性与组织强度,意义更大。反映胶原纤维排列结构的检测方法是测量胶原蛋白的双折射,实验发现子宫瘢痕处的胶原含量更高(39.8±0.7 units),但较非瘢痕子宫的胶原双折射低,提示瘢痕存在时,胶原通过新的排列以增强组织的抗拉强度。

3.2 子宫壁ECM的影响

子宫壁ECM包括弹性成分(Ⅰ型、Ⅲ型胶原纤维和弹力纤维等)、黏性分子(硫酸糖氨多糖、蛋白聚糖等)以及具有多样生物效应的蛋白因子[12]。ECM各成分的改变,调节着子宫壁的刚度、屈服强度等力学特性。

分娩过程中,子宫下段ECM成分发生显著变化,特别是难产或有瘢痕时。Buhimschi等[1]对68例剖宫产子宫分组研究:(1)难产组,宫口开大4 cm,行子宫下段剖宫产;(2)未临产剖宫产组,足月未临产、择期剖宫产组;(3)瘢痕组,择期重复剖宫产组。胎儿娩出后取材切口上缘子宫全层,测定子宫下段ECM成分。研究发现:(1)硫酸粘多糖:未临产剖宫产组346.4±100.0 mg/g,瘢痕组514.5±137.5 mg/g,难产组为427.2±70.2 mg/g,未临产剖宫产组显著低于另两组,提示它在分娩过程中被合成,可能有助于增强组织的抗拉强度;(2)胶原交联:吡啶酚、脱氧吡啶酚是I型胶原分子之间的交联物,起着稳定胶原链的作用;实验发现吡啶酚/脱氧吡啶酚的比值,未临产组显著高于另两组;(3)组织内胶原/肌肉比值,未临产组(20.4±0.3)%,明显高于瘢痕子宫组(16.5%±0.3)%及难产组(15.3%±0.1)%。而且,未临产

组胶原含量与BP之间显著相关；正常分娩组胶原交联程度与刚度、YP呈负相关，但与BP无明显相关；硫酸粘多糖与肌肉力学指标(刚度和BP)间均无明显相关。

胶原是ECM的主要成分，孕期人子宫胶原总量(测定羟脯氨酸含量)增加7~8倍[13]。以胶原为支架，将胶原与血管内皮生长因子(VEGF)的N末端结合，形成融合蛋白CBD-VEGF，注射至非孕大鼠子宫损伤模型，能促进大鼠子宫壁全层修复与力学指标的改善[15]。

3.3 子宫肌收缩与子宫壁粘弹性的相互影响

子宫肌细胞非孕时长20 μm、宽20 μm；至足月时子宫肌细胞长500 μm、宽10 μm[16]；胞质内富含肌动蛋白(actin)与肌球蛋白(myosin)，二者之间滑动产生收缩力。肌动蛋白异构体(α、γ-actin)主要构成收缩性肌丝。子宫环状肌妊娠前半期表达γ-actin水平低，后半期显著增加；子宫纵向肌在全孕期均高表达γ-actin，早中孕以胞质表达为主，孕晚期细胞膜附近表达为主。γ-actin表达的时空差异，提示分娩前子宫肌的收缩与子宫壁力学特性的改变，进行了大量的物质准备，如肌细胞的肥大、组织内收缩蛋白含量增加，黏着斑-肌动蛋白骨架力学感受器的形成、缝隙连接蛋白重新分布等[17]。

激素作用或机械拉伸，使细胞膜离子通道与胞外基质交联发生复杂变化，子宫肌的拉伸可以活化TREK-1钾离子通道[18]。机械拉伸活化多种钙、钾离子通道，引发钙内流以及肌浆网内钙离子释放，增加缩宫素受体、细胞因子与缝隙连接蛋白的表达[19]。钙离子活化的K^+通道活性增强，有利于维持孕期子宫肌静息状态，临产前其活性下降，则能够促进子宫肌的活动[20]。

机械拉伸影响宫缩的频率与持续时间。例如，胎儿较大时，子宫的拉伸程度增加，宫缩频率增加但持续时间更短。晚孕期，子宫纵向肌层在收缩时顺应性更强，而在拉伸时不易被拉伸；纵向肌层的收缩以缩短子宫长度与排出胎儿[10]。过子宫肌纤维可通过表达拉伸活化的聚焦粘附蛋白，调节子宫肌细胞上张力感受器与压力传导器，抑制子宫收缩的强度与频率。

产时子宫壁不断拉伸，胞外胶原纤维与弹力纤维增多与空间重排，导致子宫壁的屈服与抗拉强度、应力松弛与蠕变等力学指标发生变化。理解力学特征的变化规律，将有助于产科临床对子宫壁功能的准确把握，如子宫壁变薄过程中(特别是子宫下段)，还能继续承受多大、多久的宫腔压力，这方面的研究非常有限，深入研究子宫壁生理与病理状况下力学特性与调节机制，将揭开产科新的研究篇章。

参考文献：

[1] Buhimschi CS, Buhimschi IA, Yu C, et al. The effect of dystocia and previous cesarean uterine scar on the tensile properties of the lower uterine segment[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(3): 873-83.

[2] 秦廷武. 临床生物力学基础[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 16.

[3] 姜宗来, 樊瑜波. 生物力学--从基础到前沿[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 61.

[4] Buhimschi CS, Buhimschi IA, Malinow AM, et al. Myometrial thickness during human labor and immediately post partum[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188(2): 553-9.

[5] Durnwald C, Mercer B. Myometrial thickness according to uterine site, gestational age and prior cesarean delivery[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2004, 191(6, S): S178-80.

[6] 连红洁, 连世海. B型超声对晚期妊娠子宫壁厚度的观察[J]. 中国医学影像技术, 1986, 2(4): 57-9.

[7] Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, et al. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 42(2): 132-9.

[8] Ginsberg Y, Goldstein I, Lowenstein L, et al. Measurements of the lower uterine segment during gestation[J]. J Clin Ultrasound, 2013, 41(4): 214-7.

[9] Buhimschi CS, Buhimschi IA, Zhao G, et al. Biomechanical properties of the lower uterine segment above and below the reflection of the urinary bladder flap[J]. Obstet Gynecol, 2007, 109 (3): 691-700.

[10] 宋红芳, 马 乐, 雷玲玲, 等. 兔子宫壁组织力学特性的实验研究[J]. 北京生物医学工程, 2007, 26(5): 517-20.

[11] Mahmoud H, Wagoner Johnson A, Chien EK, et al. System-level biomechanical approach for the evaluation of term and preterm pregnancy maintenance [J]. J Biomech Eng, 2013, 135(2): 021009-11.

[12] Ronel D, Wiznitzer A, Sergienko R, et al. Trends, risk factors and pregnancy outcome in women with uterine rupture [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(2): 317-21.

[13] Morrione TG, Seifter S. Alterations in the collagen content of the human uterus during pregnancy and post-partum involution [J]. Einstein J Bio Med, 2008, 24(1): 32-7.

[14] Young RC. Myocytes, myometrium and uterine contractions[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1101(5): 72-84.

[15] Lin N, Li X, Song T, et al. The effect of collagen-binding vascular endothelial growth factor on the remodeling of scarred rat uterus following full-thickness injury [J]. Biomaterials, 2012, 33(6): 1801-7.

[16] 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 38.

[17] Shynlova O, Tsui P, Dorogin A, et al. Expression and localization of alpha-smooth muscle and gamma-actins in the pregnant rat myometrium[J]. Biol Reprod, 2005, 73(8): 773-80.

[18] Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, et al. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and Labour[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 144(Suppl 1): S2-10.

[19] Wray S, Burdyga T, Noble D, et al. Progress in understanding electro-mechanical signalling in the myometrium[J]. Acta Physiol (Oxf), 2015, 213(2): 417-31.

[20] Lorca RA, Prabagaran M, England SK. Functional insights into modulation of BKCa Channel activity to alter myometrial contractility[J]. Front Physiol, 2014, 5(289): 1-12.